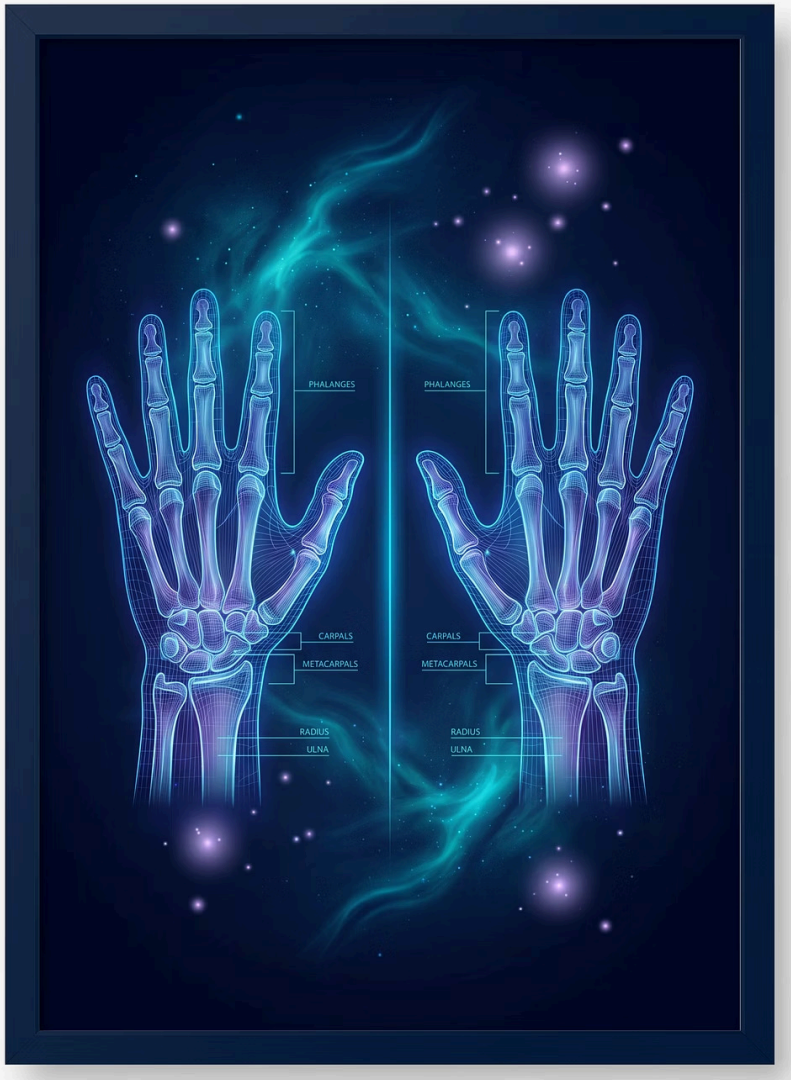
Kiralite ve Yaratılışın Geometrisi

Moleküler El Simetrisindeki Hassas Nizam ve Biyolojik Homokiralite Muamması

Ders Sunumu — *Teradigma*



Kiralitenin Tanımı ve Geometrik Temeli

Kiralite (chirality): Yunanca *kheir* — "el" anlamından türetilmiştir

Çakışmazlık İlkesi

Bir nesnenin ayna görüntüsüyle üst üste çakışmaması (non-superimposable) durumudur

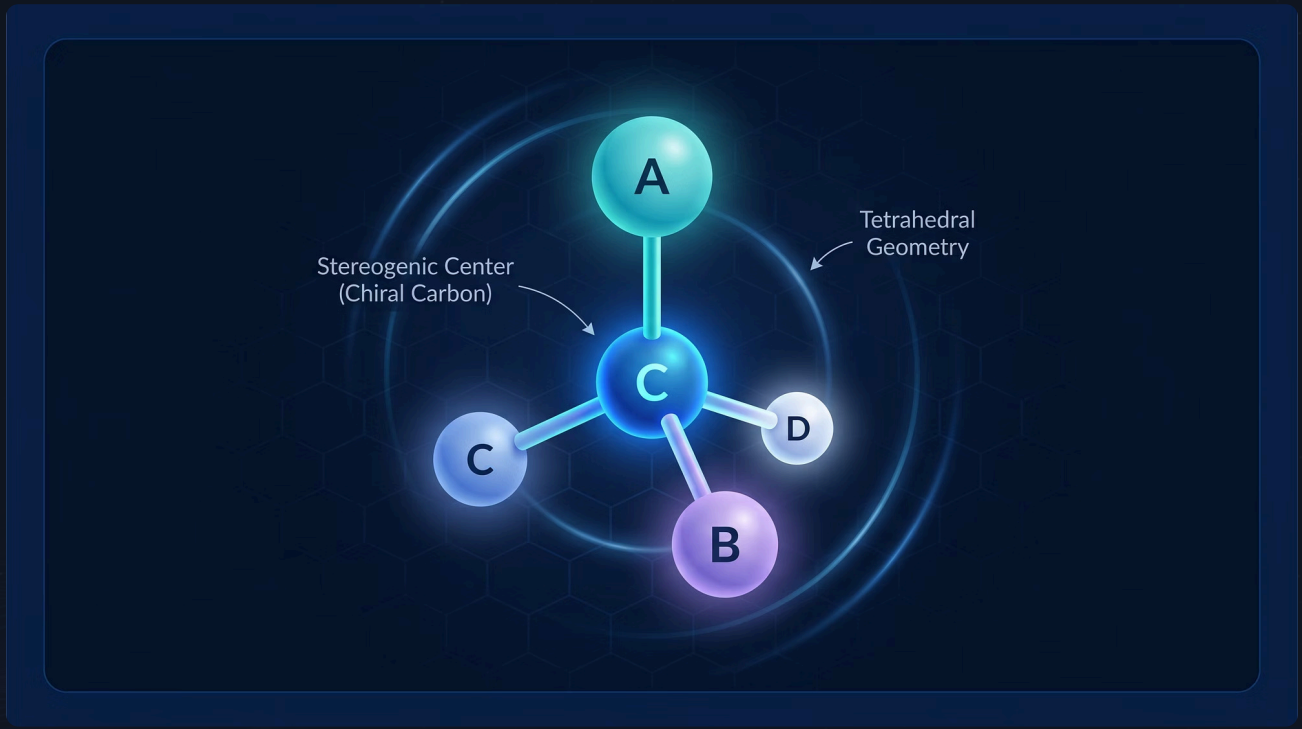
El Analojisi

Sağ el ile sol el: Tüm yapı taşları özdeş, ancak hiçbir döndürme veya öteleme hareketi onları çakıştıramaz

Matematiksel İfade

Simetri grubu, oryantasyonu tersine çeviren bir izometri içermez

Kiral Merkez: Stereojenik Karbon



Bir molekülün kiral olabilmesi için genellikle bir **stereojenik merkez** gerekir

- sp3 hibritleşmiş bir karbon atomuna dört farklı atom ya da grubun bağlanmasıyla oluşur
- Bu dört grup uzayda iki farklı biçimde dizilir — biri diğerinin ayna görüntüsüdür
- Bu iki farklı forma **enantiyomer** adı verilir

Düşünme sorusu: Dört farklı grup yerine üç farklı grup olsaydı, bu kiral merkez yine de var olabilir miydi? Bu kısıtlamanın kendi içindeki matematiksel kesinliği neyi düşündürüyor?

Enantiyomerlerin Fiziksel Özellikleri: Hammadde Seviyesinde Eşitlik

Kiral olmayan (akiral) bir ortamda R ve S formları arasında ölçülebilir fiziksel fark neredeyse yoktur:

Fiziksel Sabitler	Spektroskopik Özellikler	Optik Çevirme
Erime noktası, kaynama noktası, yoğunluk, kırılma indisi: **özdeştir**	Akiral çözücüde çözünürlük ve NMR spektrumu: **özdeştir**	Eşit büyüklükte, **zıt yöndedir** — biri sağa, diğeri sola polarize ışığı çevirir

Enantiyomerlerin Biyolojik Özellikleri: Sanat Seviyesinde Dramatik Fark

Aynı atom bileşimine sahip iki form, biyolojik sistemle karşılaştığında tamamen ayrışır

Reseptör Tanıma

Kiral reseptörler, enzimler ve taşıyıcı proteinler her iki formu farklı biçimde tanır

Şifa ve Zehir

Bir form "şifa" verirken, ayna görüntüsü "zehir" işlevi görebilir

Geometrik Kodlama

Biyolojik aktivitedeki bu keskin farklılık, reseptörlerin üç boyutlu geometriye göre **kodlandığını** ortaya koyar

Termodinamik Zorunluluk: Rasemik Karışım

Kiral olmayan bir ortamda gerçekleştirilen kimyasal reaksiyonlar, her iki enantiyomeri eşit oranda (%50–%50) üretir — buna **rasemik karışım** denir

- Entropi (düzensizlik) açısından en kararlı durum rasemik haldedir
- Dışarıdan kiral bir etki (katalizör, şablon) yoksa termodinamik ve kinetik yasalar eşit üretimi zorunlu kılar
- Rasemik bir karışımdan saf bir enantiyomerin kendiliğinden ayrışması, termodinamiğin ikinci yasasına aykırıdır

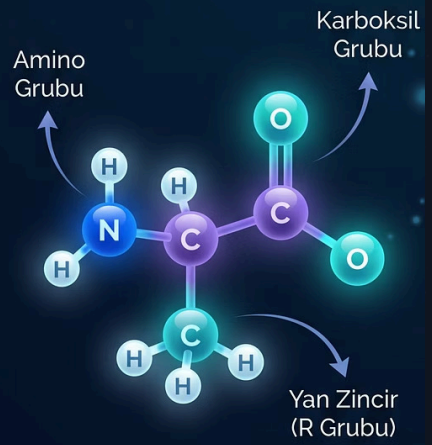
Bu durum çok temel bir soruyu gündeme getirir: Sistemin dışarıdan bilgi ve yönlendirme gerekmeksizin "tek elle" bir düzene geçmesi ne ölçüde mümkündür?

MOLEKÜLER YAPI KARŞILAŞTIRMASI

DNA Sarmalı

DNA Sarmalı

L-Amino Asit Yapısı



L-Amino Asit Yapısı

Biyolojik Homokiralite: Tek El Seçimi

Canlılığın temel yapı taşlarında istisnasız bir tek-el tercihi kodlanmıştır:

L-Amino Asitler

Proteinleri oluşturan 20 amino asitin tamamı (glisin hariç) **L-formu** (sol elli)

D-Şekerler

DNA ve RNA omurgasındaki riboz ve deoksiriboz şekerleri **D-formu** (sağ elli)

Çözümsüz Sır

Bu "homokiralite" olgusu, 2024–2025 tarihli derlemelerde de "çözülememiş en büyük bilimsel sırlardan biri" olarak tanımlanmaktadır

İstatistiksel İmkansızlık: Borel Yasası Çerçevesinde

Ortalama 300 amino asitlik bir proteinin rasemik havuzdan tamamen L-formu seçilerek oluşma olasılığı:

$$P = \left(\frac{1}{2}\right)^{300} \approx \frac{1}{2 \times 10^{90}}$$

Evrendeki toplam atom sayısı yalnızca **1080** mertebesindedir — bu sayı çok daha küçük kalır

Borel'in Tek Kanunu

Olasılığı 10-50'den küçük olan olaylar evrensel ölçekte "asla gerçekleşmez" sınıfındadır

Tek Protein İçin

Bu hesaplama yalnızca tek bir proteine aittir; bir hücredeki binlerce proteinin tamamı aynı kiral saflıktadır

Termodinamik Engel: Entropi ve Düzen

Homokiralitenin sürdürülmesi, termodinamik dengeye karşı sürekli bir direnç gerektirir

1

Rasemizasyon

Rasemik hale dönüş kendiliğinden gerçekleşen doğal bir süreçtir

2

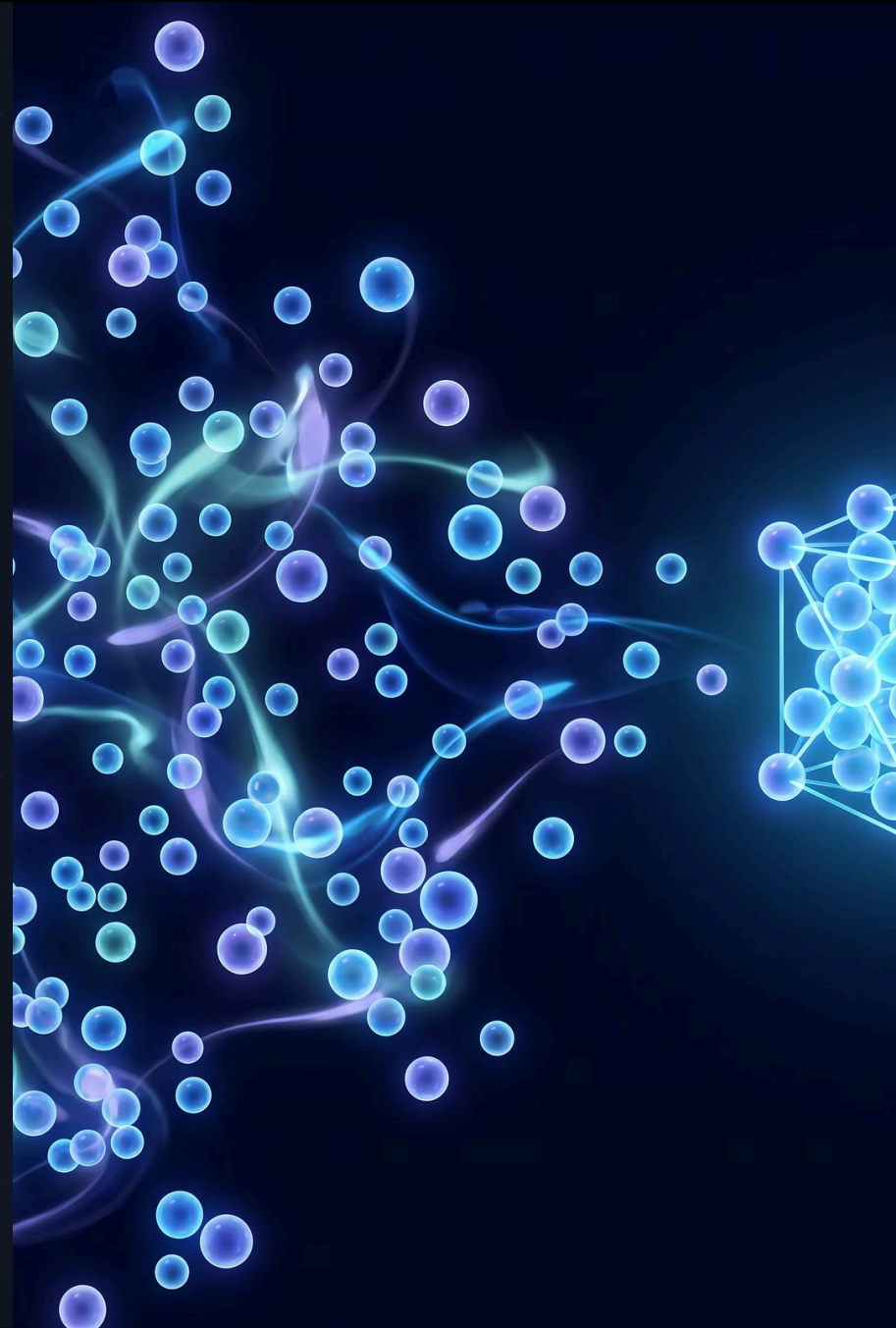
İkinci Yasa Engeli

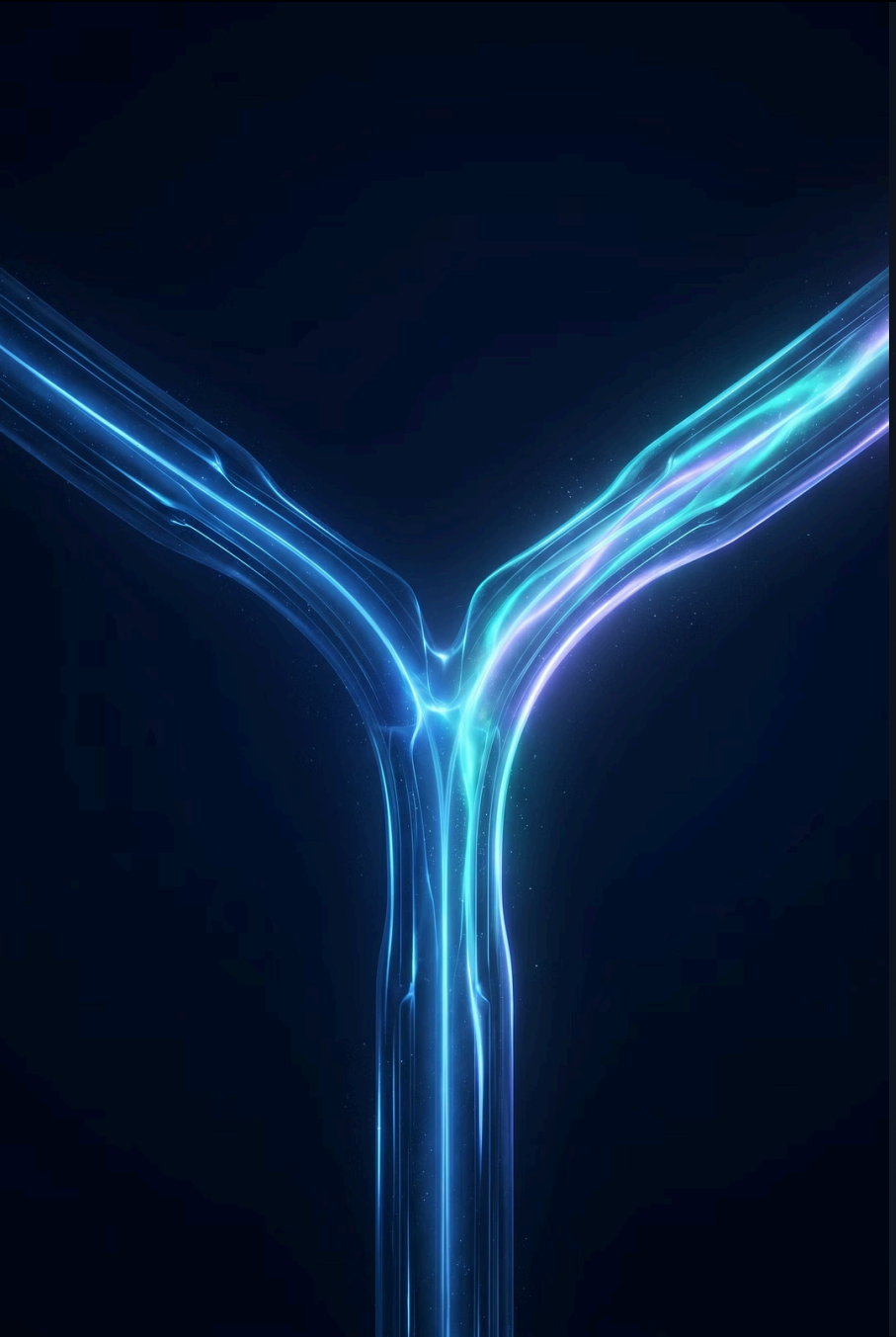
Bunun tersi — karışık bir havuzdan saf düzenin ortaya çıkması — termodinamiğin ikinci yasasına aykırıdır

3

Zorunlu Girdi

Sisteme dışarıdan enerji ile birlikte **bilgi ve yönlendirme** girilmesi zorunludur





Tahsîs İlkesi: İki İhtimalden Birinin Seçilmesi

Fiziksel yasalar, sağ ve sol elli molekülleri üretme konusunda tamamen tarafsızdır

Atomların Tarafsızlığı

Atomların doğasında "solu seç" ya da "sağı seç" biçiminde bir zorunluluk yoktur

Laboratuvar Gerçeği

Laboratuvar tüpünde kör kuvvetlerin etkisiyle bu moleküller %50–%50 üretilir

Canlılığın Tercihi

Canlılığın mutfağında ise iki ihtimalden sadece biri, ısrarla ve istisnasız olarak tercih edilmiştir

> Bu açık bir **Tahsîs** fiilidir: İki eşit ihtimal mevcutken birinin bilerek ve isteyerek belirlenmesi, ilim ve irade sahibi bir Müessir'e işaret eder.

Koku Reseptörlerinde Kiral Ayrım: Limonen

Limonen (C10H16) — narenciye kabuklarında bulunan terpen bileşiği:

Moleküler kenetlenme simülasyonları, iki enantiyomerin OR1A1 reseptörünün bağlanma cebine farklı açı ve enerjilerle yerleştiğini göstermiştir; (S)-limonen için bağlanma enerjisi yaklaşık **-6.1 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır

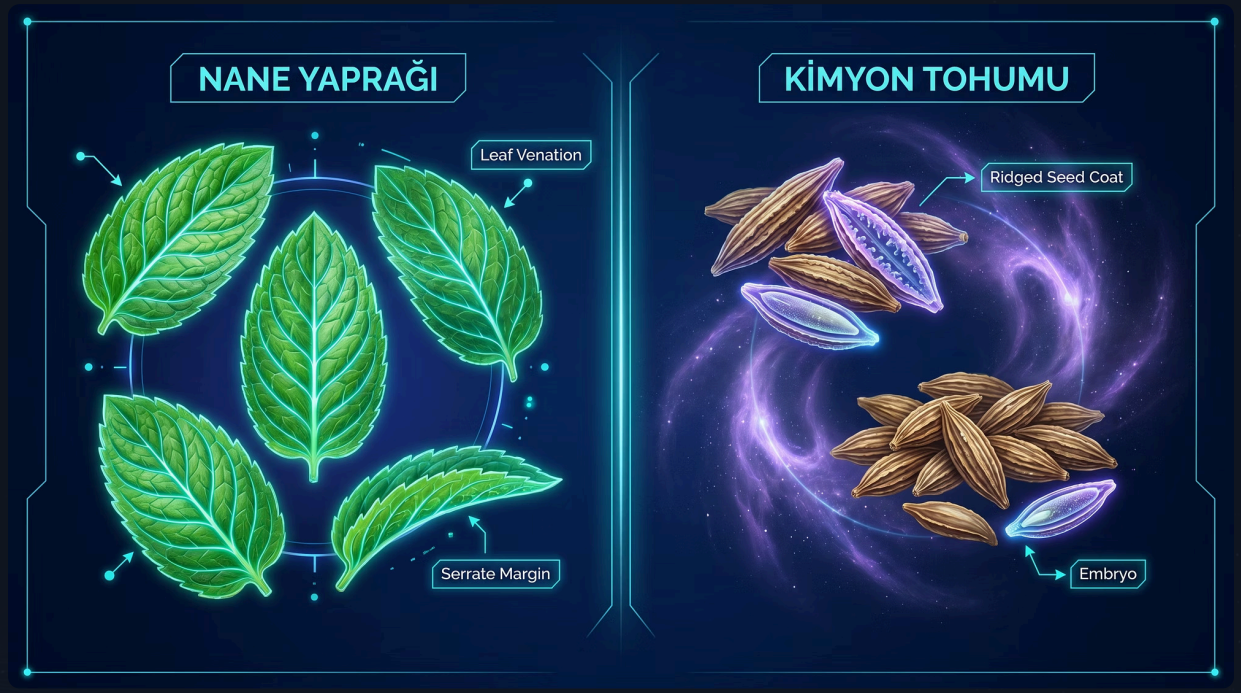
(R)-(+)-Limonen

Portakal kokusu verir

(S)-(-)-Limonen

Limon, çam, terebentin benzeri keskin koku verir

Koku Reseptörlerinde Kiral Ayrım: Karvon



Karvon (C10H14O) — aynı kimyasal formül, tamamen farklı iki koku:

OR1A1 reseptörü üzerindeki mutasyon çalışmaları, **Tyr251** ve **Ile205** amino asit kalıntılarının kiral ayrımda kilit rol oynadığını ortaya koymuştur; bu kalıntılardaki en küçük değişiklik kiral ayrım yeteneğini bozmaktadır

Aynı atomlar, uzaydaki dizilişine göre bize iki farklı bitkiyi tanıtır. Bu "okuma" kapasitesi reseptöre kodlanmış olan hassas bir programdır.

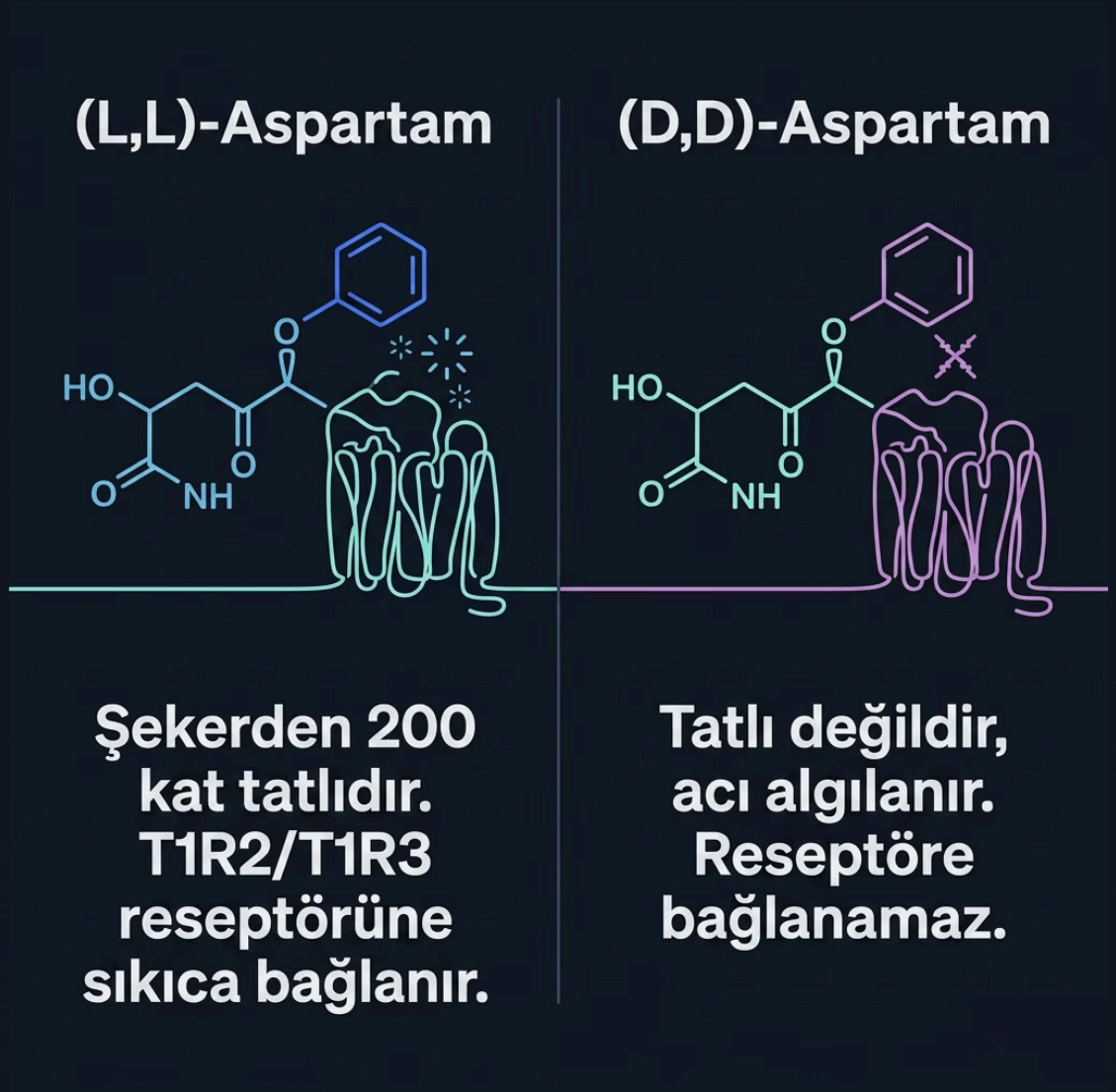
(R)-(-)-Karvon

Nane (spearmint) yapraklarının ferahlatıcı kokusu

(S)-(+)-Karvon

Kimyon tohumunun baharatlı kokusu

Tat Algısında Kiralite: Aspartam



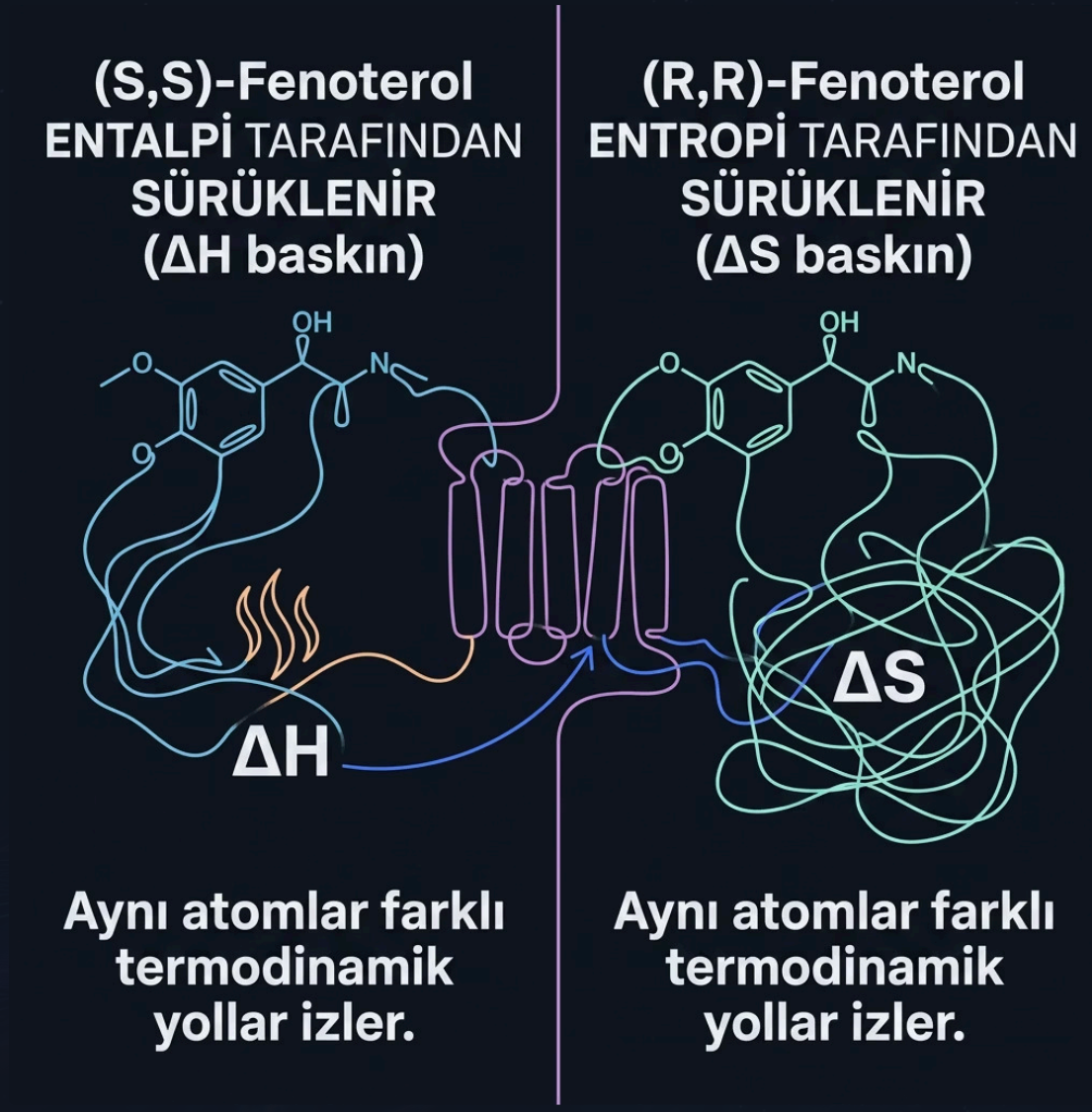
L-fenilalanin ve L-aspartik asitten oluşan aspartam, kiral merkezlere sahip bir dipeptittir
T1R2/T1R3 tat reseptörü heterodimeri, yalnızca doğru konfigürasyona sahip molekülü "tatlı" olarak işleyecek biçimde tasarlanmıştır

(L,L)-İzomeri
Şekerden **200 kat** daha tatlı olarak algılanır

(D,D)-İzomeri
Tatlı değil, hatta **acı** olarak algılanır

Termodinamik Parametreler: Entalpi-Entropi Dengesi

Kiral moleküllerin biyolojik reseptörlere bağlanması sırasında entalpi (ΔH) ve entropi (ΔS) değişimleri kritik rol oynar



Aynı atomlara sahip moleküller, yalnızca uzaydaki duruşlarına göre tamamen farklı termodinamik yollarla sisteme entegre olur

(S,S')-İzomeri
β2-adrenerjik reseptörüne bağlanması **entalpi** tarafından sürüklenir

(R,R')-İzomeri
Aynı reseptöre bağlanması **entropi** tarafından sürüklenir

Talidomid: Kiralitenin Tıp Tarihine Yazdığı Ders

1950'lerin sonunda hamilelik bulantısı için piyasaya sürülen talidomid, rasemik karışım olarak satılmıştır

(R)-Talidomid

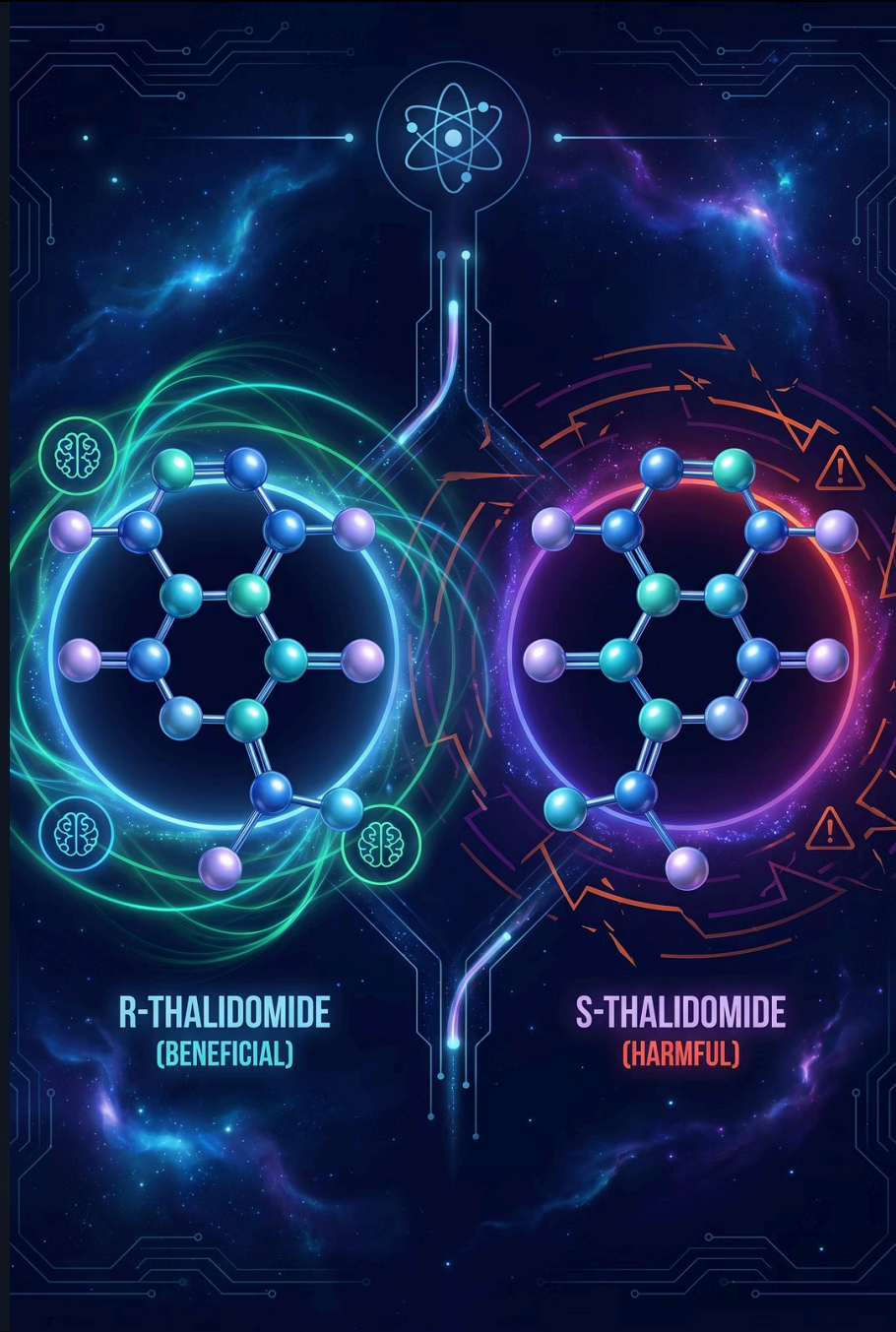
Sedatif ve bulantı önleyici etki — istenen form

(S)-Talidomid

Teratojenik; uzuvların oluşmamasına (fokomeli) yol açar

Moleküler Mekanizma

(S)-enantiyomeri, Cereblon (CRBN) proteinine yüksek afiniteyle bağlanarak SALL4 ve PLZF transkripsiyon faktörlerinin yanlışlıkla yıkılmasına neden olur



Talidomid: Kiral İnversiyon ve "Görevli" Prensibi

Sonradan anlaşıldı ki saf (R)-form verildiğinde bile karaciğer enzimleri bu formu vücut içinde (in vivo) (S)-formuna dönüştürebilmektedir

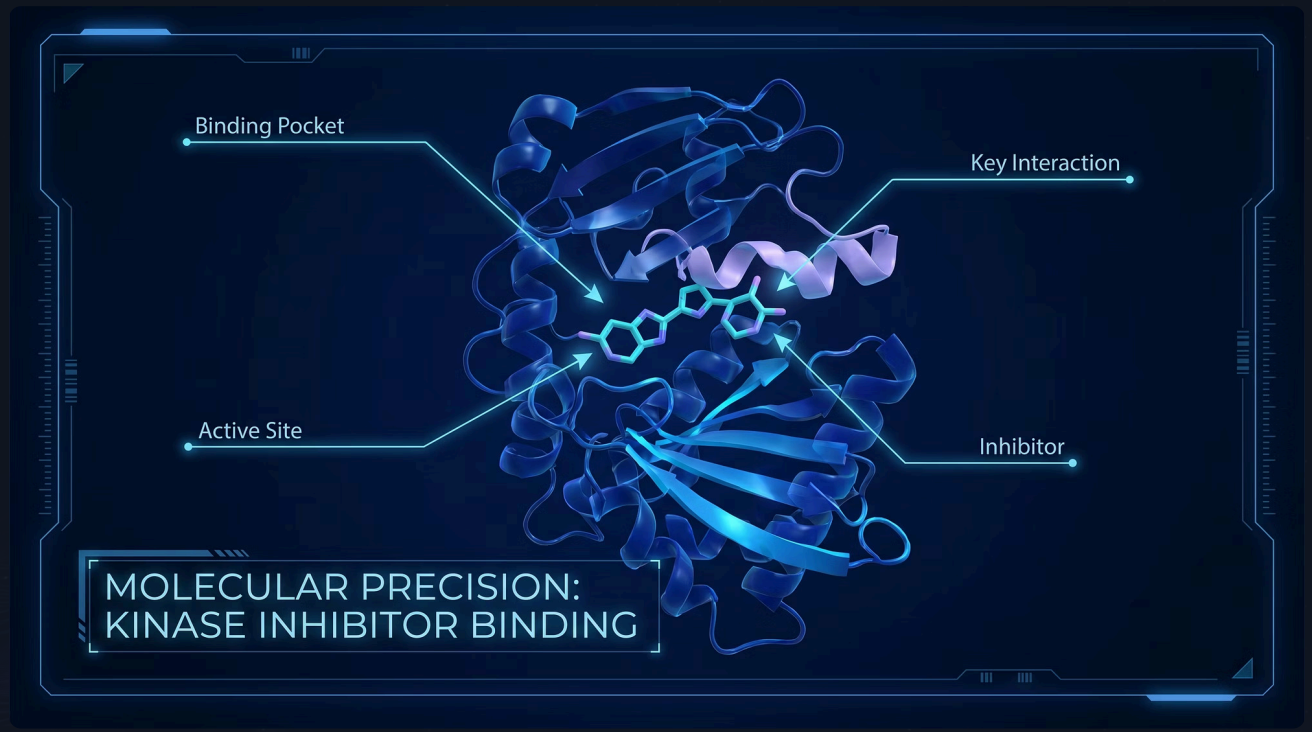
Bu bulgu "Fail Değil, Görevli" prensibini somutlaştırır: İlacın kendisi bir fail değildir

- Vücuttaki enzimler ve biyokimyasal mekanizmalar, kendilerine kodlanan programa göre bu dönüşümü gerçekleştirirler
- Molekül, bir amaca hizmet eden görevli bir araçtır; sonucu belirleyen ise sistemi programlayan tasarımdır

Diğer Kritik Klinik Örnekler

1	2	3
Etambutol	**Naproksen**	**Essitalopram**
(S,S)-enantiyomeri güçlü antitüberküloz etkiye sahipken, (R,R)-enantiyomeri etki göstermez; optik nörit yaparak körlüğe neden olabilir	(S)-formu tedavi edicidir; (R)-formu karaciğer toksisitesine yol açar	Sitalopramın yalnızca aktif (S)-enantiyomerini içerir; (R)-formunun (S)-formunun serotonin bağlanmasını allosterik olarak engellediği öne sürülmüştür

Güncel Kiral İlaçlar: Capivasertib ve Nirogacestat

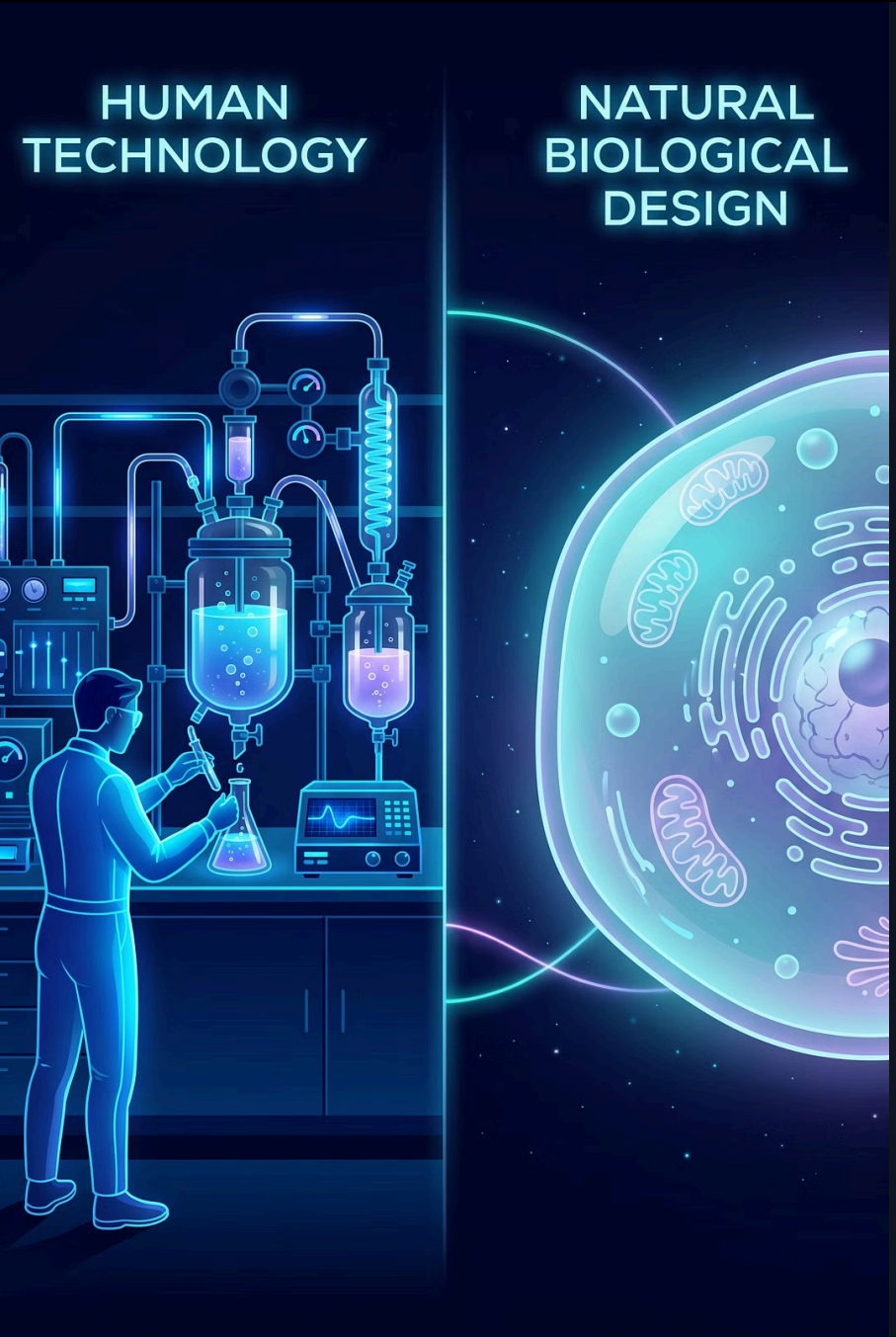


Capivasertib (Truqap)

2024'te meme kanseri tedavisinde onay almıştır. AKT1, AKT2, AKT3 kinaz izoformlarını inhibe etmekle görevlendirilmiştir. Kiral merkezlerin konfigürasyonu, molekülün enzimin ATP bağlanma cebine kusursuz yerleşmesini sağlar

Nirogacestat (Ogsiveo)

Desmoid tümör tedavisinde kullanılır. Yapısında (S,S) konfigürasyonunda iki kiral merkez bulunur; gamma-sekretaz inhibitörü olarak Notch sinyal yolunu bloke eder



Asimetrik Sentezin Zorluğu: İnsan Teknolojisi ve Biyolojik Sanat

2021 Nobel Kimya Ödülü, List ve MacMillan'a "asimetrik organokataliz" çalışmalarından dolayı verilmiştir

Laboratuvar Sentezi

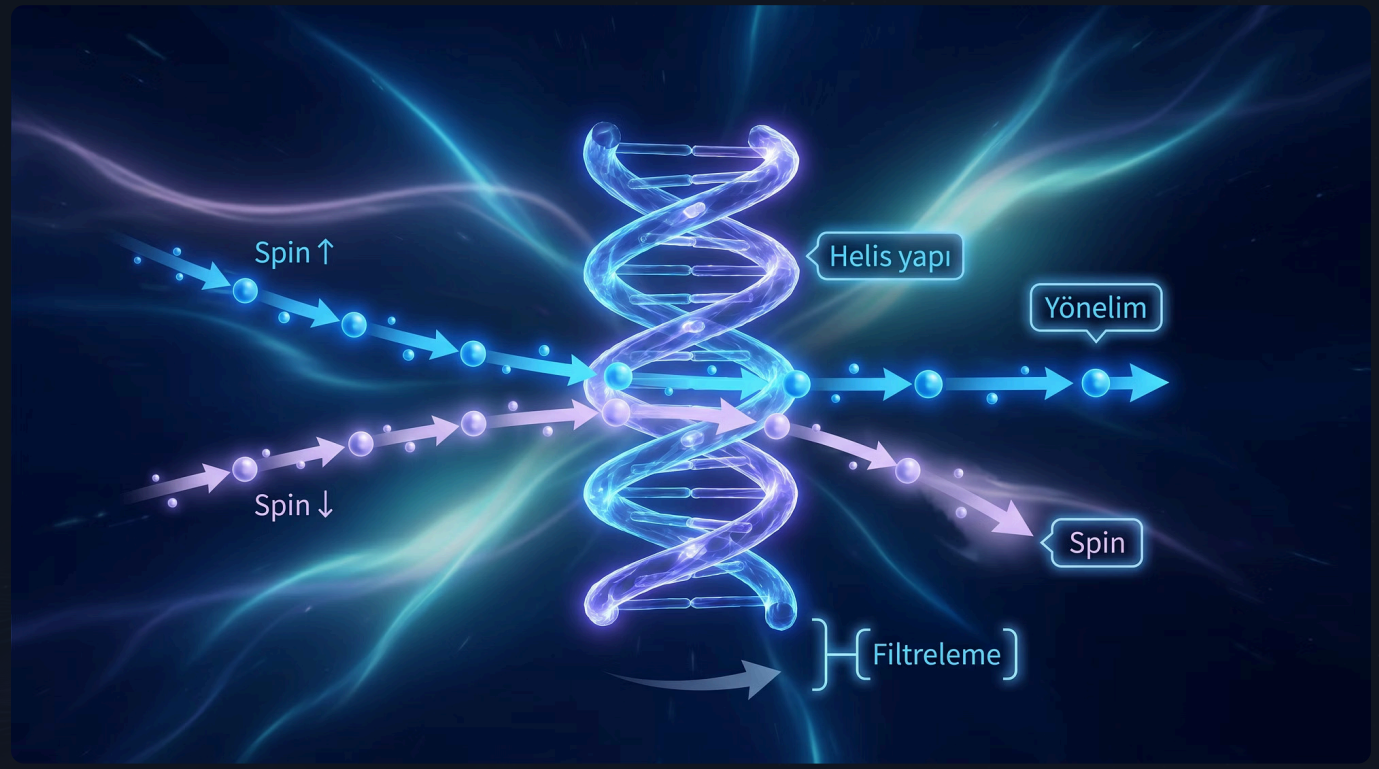
Pahalı katalizörler, karmaşık süreçler, titiz koşullar gerektirir

Biyolojik Sentez

Hücre içindeki biyokatalizörler aynı molekülleri oda sıcaklığında, suyun içinde, %100'e yakın saflıkla üretir

İnsanın en gelişmiş kimya teknolojisi ile biyolojik sistemlerin rutin işleyişi arasındaki bu uçurum, tefekküre davet eder

CISS Etkisi: Kiralitenin Kuantum Boyutu



Kiral İndüklenmiş Spin Seçiciliği (CISS — Chiral Induced Spin Selectivity): Kiralite, yalnızca şekilsel uyumu değil, elektronların davranışını da belirler

- Bir elektron, sarmal (kiral) bir molekül boyunca hareket ederken molekülün kiral elektrostatik potansiyeli etkili bir manyetik alan oluşturur
- Bir spin yönüne sahip elektronların geçişine izin verilirken, diğer spin yönüne sahip elektronlar engellenir
- Molekül bir **spin filtresi** gibi işlev görür

CISS Etkisinin Biyolojik Anlamı

Biyolojik moleküllerin (DNA, proteinler) neredeyse tamamı kiraldir; bu özelliğin kuantum düzeyindeki işlevi iki kritik alanda kendini gösterir:

Elektron Transferinde Verimlilik

Fotosentez ve hücresel solunumda elektronların geri saçılması (backscattering) engellenir; kiral yapı, elektronları yönlendiren bir kanal gibi işlev görür

Oksidatif Hasardan Korunma

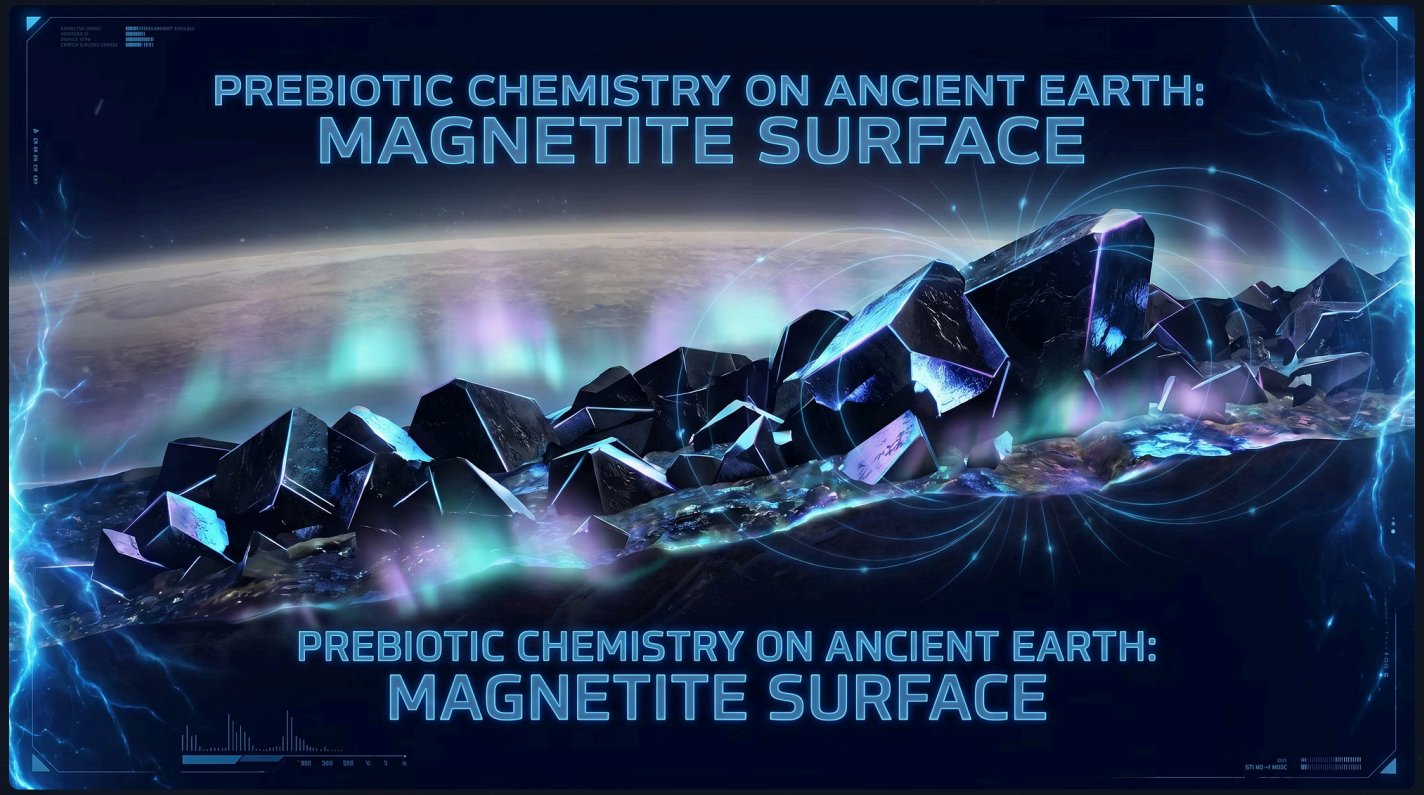
Spin polarizasyonu, istenmeyen yan reaksiyonların ve serbest radikal oluşumunun önüne geçilmesine katkı sağlar

Köken Teorilerinin Yetersizliği: Parite İhlali

Vester-Ulbricht Hipotezi: Zayıf nükleer kuvvetin pariteyi ihlal etmesi, L-amino asitlere çok küçük bir enerji avantajı sağlıyor olabilir

- Bu enerji farkı (PVED): 10-11 J/mol ila 10-17 kT mertebesindedir
- Hassas hesaplamalar bu farkın termodinamik gürültü içinde kaybolacağını göstermektedir
- Bu denli küçük bir farkın biyolojik homokiraliteyi tek başına belirlemesi fiziksel olarak mümkün görülmemektedir

Köken Teorilerinin Yetersizliği: CISS ve Manyetik Yüzeyler



Ozturk & Sasselov hipotezi (2023–2025): Manyetik yüzeyler (örneğin manyetit, Fe3O4) ve CISS etkisi prebiyotik moleküllerin seçiminde rol oynamış olabilir

Dikkat Çekici Yön

Elektron spinleri ile moleküler yapı arasındaki ilişkiyi kullanması açısından önemlidir

Açık Kalan Soru

Doğada bu kadar düzenli manyetik alanların ve saf yüzeylerin rasemizasyonu engelleyecek biçimde uzun süre nasıl korunabileceği hâlâ yanıtsızdır

İhtimal Hesaplarının Toplamı: Evrensel Sınırın Ötesi

150 amino asitlik bir proteinin yalnızca tesadüfle hem doğru sıralamada hem de tamamen sol elli oluşma olasılığı birleştirildiğinde:

10^{-45}	10^{-74}	10^{-45}
Peptit Bağı	**Fonksiyonel Dizi**	**Kiral Saflık**
Peptit bağı oluşma olasılığı	Fonksiyonel dizi olasılığı	Kiral saflık olasılığı

Toplam olasılıksızlık evrensel sınırların (yaklaşık 10-150'de 1) çok ötesine geçmektedir. Homokiralite olmadan fonksiyonel protein oluşamaz; fonksiyonel molekül olmadan da herhangi bir biyolojik seçim mekanizması işleyemez.

Sentez: Hammadde, Sanat ve İrade

Bu derste işlenen tüm veriler tek bir tabloda birleşir:

Hammadde Seviyesi

Atomlar tarafsızdır; fiziksel yasalar her iki enantiyomeri eşit oranda üretmeyi zorunlu kılar

Sanat Seviyesi

Biyolojik sistemlerde istisnasız bir tek-el tercihi kodlanmıştır — bu tercih termodinamik dengeye, entropi yasasına ve istatistiksel ihtimallere karşı sürdürülür

İrade Seviyesi

Ortada fiziksel yasalarla açıklanamayan, Borel sınırını aşan bir Tahsîs vardır; bu seçim, atomlara hükmeden, ilim ve irade sahibi bir Müessir'e işaret eder